

PCT

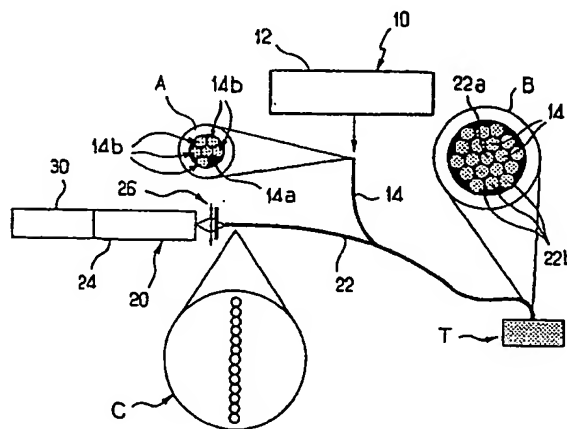
ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61B 5/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/06724 (43) Date de publication internationale: 27 février 1997 (27.02.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01288 (22) Date de dépôt international: 14 août 1996 (14.08.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/09833 16 août 1995 (16.08.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cédex 16 (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): AVRILLIER, Sigrid [FR/FR]; 65, rue Javelot, Tour Mexico, F-75013 Paris (FR). ETTORI, Dominique [FR/FR]; Laboratoire de Physique des Lasers, Université Paris-Nord, Avenue J.B.-Clément, F-93430 Villetaneuse (FR). ANIDJAR, Maurice [FR/FR]; 27, rue Javelot, F-75013 Paris (FR). (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).	(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	

(54) Title: ENDOSCOPIC IMAGING FOR THE DETECTION OF CANCER LESIONS

(54) Titre: IMAGERIE ENDOSCOPIQUE POUR LA DETECTION DE LESIONS CANCEREUSES



(57) Abstract

The present invention relates to an endoscopic imaging device for the early detection of superficial cancer or precancer lesions, characterized in that it comprises means (10) for applying by endoscopy, to the tissues (T) to be imaged, an excitation signal having a wavelength between 300 and 320 nm, means (20) for detecting the self-fluorescence signal generated by the tissues (T) in response to the excitation, analysis means (30) for isolating the autofluorescence responses generated on the one hand by the tryptophane at about 370 nm and, on the other hand, by NADH at about 450 nm, both responses being processed in order to define an image of the tissues analyzed.

(57) Abrégé

La présente invention concerne un dispositif d'imagerie endoscopique pour la détection précoce de lésions superficielles cancéreuses ou précancéreuses, caractérisé par le fait qu'il comprend: des moyens (10) aptes à appliquer, par voie endoscopique, sur des tissus (T) à imager, un signal d'excitation de longueur d'onde comprise entre 300 et 320 nm, des moyens (20) aptes à détecter le signal d'autofluorescence généré par les tissus (T) suite à l'excitation, des moyens (30) d'analyse aptes à isoler les réponses d'autofluorescence générées d'une part par le tryptophane autour de 370 nm et d'autre part par la NADH autour de 450 nm et traiter ces deux réponses pour définir une image des tissus analysés.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

IMAGERIE ENDOSCOPIQUE POUR LA DETECTION DE LESIONS CANCEREUSES

La présente invention concerne le domaine des dispositifs d'imagerie endoscopique fondée sur l'analyse de l'autofluorescence de tissus induite par excitation lumineuse, par exemple par excitation laser.

Depuis le milieu des années 1970, les lasers ont surtout été
5 utilisés en médecine pour des actions thérapeutiques consistant à détruire ou à coaguler des tissus. On a en particulier proposé d'utiliser des lasers à des fins thérapeutiques dans le domaine de l'ophtalmologie, de la cardiologie, de l'orthopédie, de la neurochirurgie, ou encore de la dentisterie.

10 Cependant depuis quelques années, les efforts de recherche ont tendance à s'orienter vers l'application des lasers au diagnostic médical. Dans ce type d'application, l'énergie lumineuse utile est faible et n'entraîne aucune modification structurelle ou fonctionnelle des tissus explorés.

15 Les recherches en matière de diagnostic médical à base d'excitation lumineuse, par exemple de laser, notamment fondées sur l'analyse de l'autofluorescence induite par une excitation, ont donné lieu à une littérature très abondante.

De nombreux documents décrivent des techniques de diagnostic
20 de plaques athérosclérotiques par analyse de fluorescence.

Le document [1] IEEE JOURNAL OF QUANTUM ELECTRONICS, vol. QE-23, n° 10, Octobre 1987, "Autofluorescence Maps of Atherosclerotic Human Arteries-A New Technique in Medical Imaging", M. Sartori et al., propose une excitation laser des tissus analysés à une longueur d'onde de
25 458nm et conclut que les tissus calcifiés donnent plus d'intensité d'autofluorescence, que les tissus normaux, entre 480 et 630nm.

Le document [2] LASERS IN MEDICAL SCIENCE, vol. 4:171, 1989, "Laser-Induced Fluorescence used in Localizing Atherosclerotic Lesions", S. Andersson-Engels et al., propose une excitation à 337nm.

30 Le document [3] LASERS IN THE LIFE SCIENCES 3(4), 1990, "Excimer Laser Induced Autofluorescence from Atherosclerotic Human Arteries", G.H. Pettit et al., propose une excitation à 351nm et conclut que les tissus calcifiés délivrent un spectre de réponse plus large que les tissus sains.

Le document [4] IEEE JOURNAL OF QUANTUM ELECTRONICS, vol. 26, n° 12, Décembre 1990, "Malignant Tumor and Atherosclerotic Plaque Diagnosis Using Laser-Induced Fluorescence", S. Andersson-Engels et al., propose une excitation à 337nm et une imagerie par superposition
5 d'images.

Le document [5] SPIE, vol. 1201, Optical Fibers in Medicine V (1990), "Laser Induced Tissue Autofluorescence versus Exogenous Chemical Probe Induced Fluorescence as an Arterial Layer Detection Method. A Comparative Study", T.G. Papazoglou et al., propose une
10 excitation à 308nm en présence d'un marqueur exogène.

Le document [6] LASERS IN SURGERY AND MEDICINE 10:245-261 (1990), "Laser Induced Fluorescence Spectroscopy of Normal and Atherosclerotic Human Aorta Using 306-310nm Excitation", J.J. Baraga et al., analyse le taux de fluorescence du tryptophane, et du collagène et de
15 l'élastine. Il conclut que certaines longueurs d'ondes d'excitation, notamment à 325nm et 337nm ne donnent pas de résultat exploitable.

Le document [7] SPIE, vol. 1425, Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Interventions (1991), "Fluorescence Spectroscopy of Normal and Atheromatous Human Aorta : Optimum Illumination
20 Wavelength", A.L. Alexander et al., étudie l'autofluorescence induite par une excitation comprise entre 270 et 470nm et conclut qu'il n'existe pas de différences significatives entre le spectre d'autofluorescence de tissus normaux et le spectre d'autofluorescence de tissus atheromateux pour une illumination de 270nm, 300nm ou 304nm.

25 De nombreuses tentatives de diagnostic très précoce de cancer par analyse de la fluorescence induite par les tissus suite à une excitation lumineuse, ont également été proposées. Plus précisément la majorité de ces recherches ont porté sur le diagnostic de lésions superficielles cancéreuses ou précancéreuses, non observables en lumière visible.

30 Les premiers essais en la matière ont été réalisés grâce à des marqueurs injectés. Cependant, il s'avère que ces marqueurs génèrent des effets secondaires néfastes.

Sur ce point, on pourra se référer par exemple au document [8] SPIE, vol. 1201, Optical Fibers in Medicine V (1990), "Detection of lung
35 cancer by ratio fluorometry with and without Photofrin II", S. Lam et al.,

qui propose une excitation à 405nm et une analyse de la réponse de fluorescence sur la base du rapport des réponses à 690nm et 560nm.

Pour éviter les effets néfastes de ces marqueurs, on s'est ensuite penché sur l'analyse de l'autofluorescence des tissus.

5 Dans un premier temps, les recherches ont été conduites essentiellement sur les tissus cérébraux ou les poumons.

Le document [9] JOURNAL OF LASER APPLICATIONS, Winter 1991, pages 46-47, R. Alfano, "Applying Optical Spectroscopy", propose une excitation à 300nm et une analyse de la réponse d'autofluorescence par
10 rapport des intensités d'autofluorescence à 340 et 440nm.

Le document [10] ANNALES DE PHYSIQUE, Colloque n° 1, supplément au n° 3, vol. 17, Juin 1992, "Etat actuel de l'utilisation des lasers à excimères en médecine", S. Avrillier et al., indique que l'état cancéreux dans la matière blanche cérébrale peut se traduire par l'intensité relative
15 des pics à 362 et 383,6nm suite à une excitation à 308nm. Cependant, ce document ajoute que cette technique n'est aucunement exploitable d'une façon générale en matière de diagnostic. En particulier, cette technique ne permet pas une détection significative de l'état cancéreux de la matière grise.

20 Le document [11] BIOMEDICAL OPTICS '93, "Excimer Laser Induced Autofluorescence for Cerebral Tumours Diagnosis. Preliminary Study", S. Avrillier et al., propose une illumination à 308nm et une analyse de la réponse du spectre de fluorescence dans une plage de 250nm allant de 350 à 600nm. Ce document conclut que l'analyse de la réponse de
25 fluorescence exige un traitement complexe comprenant notamment des calculs sur les maxima, les minima, des rapports entre intensités maximales et des calculs sur les pentes à différentes longueurs d'onde de la réponse obtenue.

Le document [12] "Monte Carlo evaluation of laser induced
30 fluorescence spectra modifications due to optical properties of the medium : Application to real spectra correction", E. Tinet et al., indique que de nombreuses recherches de diagnostic par analyses d'autofluorescence ont été proposées, mais que cependant cette technique est fort complexe. Selon ce document, la réponse d'autofluorescence
35 dépend de la distribution de l'excitation, de la géométrie du milieu, du

coefficient d'absorption du milieu, du coefficient de diffraction du milieu, de la distance du tissu observé par rapport à l'excitation. Le document ajoute que cette technique est particulièrement difficile à mettre en oeuvre in vivo dans la mesure où il est difficile d'obtenir les coefficients optiques régissant la réponse d'autofluorescence, et leur dépendance en fonction de la longueur d'onde d'excitation, in vivo.

Le document [13] "XeCl excimer laser-induced autofluorescence spectroscopy for human cerebral tumours diagnosis : preliminary study", S. Avrillier et al., rapporte des travaux de recherche essentiellement dans le domaine des bronches et gastro-intestinal. Ce document mentionne que la détection d'autofluorescence grâce aux fluorophores endogènes conduit à un spectre complexe, et que l'utilisation de marqueurs exogènes, bien que susceptibles de générer des effets secondaires, permet d'obtenir un spectre en réponse plus simple d'exploitation.

Le document [4] précité, conclut dans son chapitre relatif au diagnostic sur les poumons, à la nécessité d'utiliser un marqueur externe en raison de la complexité du spectre résultant de l'autofluorescence.

Le document [14] LASERS IN SURGERY AND MEDICINE 11 : 99-105 (1991), "Autofluorescence of Normal and Malignant Bronchial Tissue", J. Hung et al., propose d'utiliser des longueurs d'ondes d'excitation de 405nm, 442nm ou 488nm. Ce document indique que le spectre d'autofluorescence détecté présente une décroissance caractéristique en intensité pour des carcinomes in situ.

Le document [15] EP-A-512965, propose une excitation à 442nm ou 405nm. Ce document critique les procédés proposés antérieurement opérant par rapport des réponses obtenues à deux ou plusieurs longueurs d'ondes et propose une exploitation par combinaison visuelle ou mathématique d'images filtrées dans des bandes de longueurs d'ondes différentes pour distinguer les tissus normaux de tumeurs.. Ce même document EP-A-512965 indique que les réponses in vivo diffèrent des réponses in vitro et que par ailleurs cette technique d'analyse présente une grande sensibilité en fonction des conditions opératoires.

Le document [16] APPLIED OPTICS, vol. 28, n° 12, 15 Juin 1989, "Pulsed and cw laser fluorescence spectra from cancerous, normal, and chemically treated normal human breast and lung tissues", G.C. Tang et al.,

propose deux excitations à 351nm et 527nm et mentionne que les tissus normaux répondent par autofluorescence aux excitations à faible longueur d'onde tandis que les tissus précancéreux répondent par autofluorescence à une excitation de longueur d'onde plus élevée.

5 Des tentatives de diagnostic par analyses d'autofluorescence, dans le domaine de l'urologie, ont également été conduites.

Le document [17] IEEE JOURNAL OF QUANTUM ELECTRONICS, vol. QE-20, n° 12, Décembre 1984, "Laser Induced Fluorescence Spectroscopy from Native Cancerous and Normal Tissue", R.R. Alfano et al., relate des
10 essais opérés grâce à une excitation à 488nm et mentionne la détection de pics significatifs, notamment à 521nm, sur des tumeurs de vessie de rats en soulignant que de tels pics ne sont pas générés par des tissus sains.

Le document [18] US-A-5201318 propose un procédé d'analyse par excitation de tissus dans une large plage de 250 à 500nm, par pas de
15 10nm, collecte des émissions d'autofluorescence dans une plage allant de la longueur d'onde d'excitation plus 10nm à 2 fois la longueur d'onde d'excitation moins 10nm, par pas de 5nm, établissement d'une moyenne des spectres d'émission ainsi détectés, puis traitement. Ce document conclut que la technique d'analyse par mesure de l'autofluorescence est
20 fort complexe dans la mesure où le spectre d'émission dépend beaucoup de la longueur d'onde d'excitation. Le document US-A-5201318 ajoute qu'il est nécessaire d'enregistrer toute paire possible de longueur d'onde d'excitation et de longueur d'onde d'émission résultante pour arriver à un diagnostic. L'enseignement du document US-A-5201318 conduit à une
25 visualisation complexe des résultats d'analyse en trois dimensions.

Il ressort de l'état de la technique cité ci-dessus que les Spécialistes ont la conviction, depuis de nombreuses années, qu'il serait très intéressant de pouvoir utiliser la fluorescence induite par une impulsion lumineuse à très faible énergie pour permettre au moins une
30 aide au diagnostic précoce de lésions précancéreuses.

Cependant aujourd'hui, les différentes voies de recherche explorées dans le domaine de l'analyse d'autofluorescence ont conduit à des solutions de laboratoires fort complexes non transposables dans un appareil industriel destiné au domaine hospitalier.

La présente invention a maintenant pour but de perfectionner l'état de la technique afin de permettre la réalisation d'un appareil simple permettant la détection précoce de lésions superficielles cancéreuses ou précancéreuses de manière aisée et fiable.

- 5 Ce but est atteint selon la présente invention grâce à un dispositif d'imagerie endoscopique caractérisé par le fait qu'il comprend :
- des moyens aptes à appliquer, par voie endoscopique, sur des tissus à imager, un signal d'excitation de longueur d'onde comprise entre 300 et 320nm, de préférence entre 303 et 313 nm,
 - 10 - des moyens aptes à détecter un signal d'autofluorescence généré par les tissus, suite à l'excitation, et
 - des moyens d'analyse aptes à isoler les réponses d'autofluorescence générées, d'une part par le tryptophane autour de 370nm et, d'autre part par la nicotine amide adénine dinucléotide (NADH) autour de 450nm, et
 - 15 traiter ces deux réponses pour définir une image des tissus analysés.

Comme on le comprendra à la lecture de la description qui va suivre, le dispositif d'imagerie endoscopique conforme à la présente invention, offre une aide précieuse au diagnostic précoce des lésions superficielles cancéreuses ou précancéreuses. En effet, un rapport de

20 l'ordre de 1 entre la réponse d'autofluorescence de la NADH sur la réponse d'autofluorescence du tryptophane est significatif de tissus sains, alors qu'un rapport très inférieur à 1 est significatif de tumeurs.

D'autres caractéristiques, buts et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée qui va

25 suivre, et en regard des dessins annexés donnés à titre d'exemples non limitatifs et sur lesquels :

- la figure 1 représente une vue schématique d'un dispositif d'imagerie endoscopique conforme à la présente invention pour une observation point par point,
- 30 - la figure 2 représente les courbes d'autofluorescence obtenues à l'aide d'un dispositif d'imagerie endoscopique conforme à la présente invention, respectivement sur une paroi saine et sur une tumeur, et
- la figure 3 représente une vue schématique d'un dispositif d'imagerie conforme à une variante de réalisation de la présente invention, pour
- 35 l'imagerie d'une zone des tissus observés.

On va tout d'abord décrire la structure d'un dispositif d'imagerie endoscopique point par point conforme à la présente invention illustrée sur la figure 1 annexée.

Sur cette figure 1, les tissus analysés sont schématisés sous la
5 référence T.

Comme on l'a indiqué précédemment, le dispositif d'imagerie endoscopique conforme à la présente invention comprend essentiellement :

- des moyens d'excitation 10,
- 10 - des moyens de détection 20, et
- des moyens d'analyse 30.

Les moyens d'excitation 10 sont adaptés pour appliquer par voie endoscopique, sur les tissus T à imager, un signal d'excitation de longueur d'onde comprises entre 300 et 320nm, très préférentiellement entre 303 et
15 313 nm.

Ces moyens d'excitation 10 comprennent une source 12 associée à un conduit optique souple 14.

La source de lumière excitatrice 12 peut faire l'objet de nombreuses variantes. Il peut s'agir par exemple d'un laser UV pulsé à
20 excimère XeCl, ou d'une lampe au xénon à enveloppe de quartz suivie d'un filtre passe-bande, ou encore de tous moyens équivalents constitués d'une source émettant suffisamment de lumière entre 300 et 320 nm.

Le conduit 14 est formé de préférence de fibres en silice. De telles fibres sont bien adaptées pour l'acheminement des longueurs
25 d'ondes ultraviolettes. On notera par ailleurs que les fibres optiques s'adaptent bien aux techniques médicales, notamment aux techniques d'endoscopie du fait de leur souplesse.

Bien entendu dans le cadre de la présente invention il convient d'utiliser non seulement des fibres optiques adaptées pour véhiculer la
30 lumière ultraviolette, mais également des moyens optiques associés à ces fibres adaptés à cet effet.

Comme on l'a schématisé sous le détail A sur la figure 1, le guide optique 14 peut être formé par exemple de six fibres émettrices 14 de 200µm de diamètre de coeur, disposées, à l'entrée du conduit 14, adjacente à

la source 12, sous forme d'une fibre centrale 14a entourée de cinq fibres 14b.

Les moyens de détection 20 comprennent essentiellement, selon le montage particulier de la figure 1, un conduit optique souple 22 associé à un spectromètre 24 suivi d'un détecteur.

Le conduit optique 22 est formé avantageusement d'un cathéter multifibres composé par exemple de treize fibres réceptrices. Comme on le voit sur le détail B de la figure 1, au niveau de l'extrémité distale les treize fibres réceptrices 22 sont disposées sous forme d'une fibre centrale 22a entourée des six fibres émettrices 14, elles-mêmes entourées des douze fibres réceptrices additionnelles 22b.

L'invention n'est cependant pas limitée à ces dispositions particulières de fibres optiques, tant pour l'excitation que pour la détection de l'émission. En particulier l'invention n'est pas limitée à une disposition concentrique des fibres utilisées pour l'excitation et des fibres utilisées pour la détection. Une disposition différente des fibres peut être utilisée. De plus on peut utiliser les mêmes fibres pour assurer à la fois l'excitation et la détection, en séparant par exemple le faisceau d'excitation du faisceau d'émission par un miroir dichroïque ou un moyen équivalent.

Au niveau de l'extrémité proximale, adjacente au spectromètre 24, les treize fibres 22 sont disposées sous forme d'une rangée rectiligne compatible avec la fente d'entrée du spectromètre, comme on le voit sur le détail C de la figure 1.

Un tel cathéter permet un couplage optimum avec le spectromètre 24 et une réduction importante du nombre d'éléments optiques utilisés par rapport à certains dispositifs de la technique antérieure. En outre, cette configuration alliée aux excellentes qualités du détecteur donne à l'ensemble de l'appareillage une très grande sensibilité.

Un filtre 26 peut être disposé entre l'extrémité proximale du guide optique 22 et le spectromètre 24. Le détecteur situé en aval du spectromètre 24 peut être formé d'une barrette de photodiodes.

Le spectromètre 24 et le détecteur associé permettent de détecter le signal d'autofluorescence généré par les tissus T suite à l'excitation de 300 à 320nm.

Les moyens d'analyse et de traitement 30 sont adaptés pour isoler les réponses d'autofluorescence générées d'une part par le tryptophane autour de 370nm et, d'autre part par la nicotine amide adénine dinucléotide (NADH) autour de 450nm et traiter ces deux réponses
5 pour définir une image du tissu analysé.

Plus précisément les moyens 30 sont de préférence adaptés pour détecter la réponse d'autofluorescence dans la plage de 360 à 380 nm (tryptophane) et dans la plage de 440 à 460 nm (NADH).

Pour cela, les moyens de traitement 30 comprennent par
10 exemple un analyseur multicanaux permettant de relever un spectre de fluorescence complet en un seul tir laser de 20µJ et de quelques nanosecondes.

Les données ainsi obtenues autour de 370nm et 450nm peuvent faire l'objet de différents traitements, notamment par traitement
15 informatique. Un traitement préférentiel dans le cadre de la présente invention, consiste à faire le rapport des intensités 450nm/370nm et à sélectionner les plages où ce rapport correspond aux tissus tumoraux. Un tel traitement par rapport d'intensités permet d'éliminer de nombreux paramètres parasites.

20 Les inventeurs ont en effet déterminé que pour une excitation comprise entre 300 et 320nm, de préférence à 308nm, on obtient à la fois un signal de fluorescence correspondant au tryptophane, pour des longueurs d'ondes inférieures à 400nm, autour de 370nm, et une bande de fluorescence du NADH centrée à environ 450nm. L'existence de ces deux
25 signaux permet une analyse des spectres en intensité relative. On voit en effet sur la figure 2 que le rapport des intensités de fluorescence à 450nm et 370nm est proche de 1 pour les tissus sains et inférieur à 0,5 pour les tissus tumoraux.

Par ailleurs, les inventeurs ont déterminé que seules ces
30 sélections de plages très particulières à l'excitation et à l'émission permettaient une analyse fiable.

Des tests opérés par les inventeurs en dehors de ces plages de longueur d'onde à l'excitation et à l'émission ont conduit en effet à des résultats inexploitable.

On peut citer par exemple, que pour une excitation à 337nm seul le NADH s'exprime par une large bande de fluorescence centrée à environ 450nm. Et cette méthode d'excitation à 337nm donne de nombreux faux positifs (zone inflammatoire rouge, traces de sang ...).

5 On peut citer également que pour une excitation à 483nm, il se produit un phénomène analogue avec la fluorescence des flavines présentant un seul maximum aux environs de 575nm.

 Selon une variante de réalisation, le spectromètre 24 peut être remplacé par des filtres optiques passe bande spécifiques des plages 360-
10 380nm et 440-460nm. On peut ainsi prévoir deux filtres optiques passe bande placés en regard de photodétecteurs respectifs ou encore un photodétecteur unique placé derrière un ensemble comportant deux filtres passe bande mobiles alternativement en regard dudit photodétecteur.

 On va maintenant décrire la variante de réalisation conforme à
15 la présente invention illustrée sur la figure 3, laquelle variante est adaptée pour une imagerie de zone.

 On retrouve sur cette figure 3, une lampe UV 10 placée sur l'extrémité proximale d'une fibre 14. La fibre 14 permet d'exciter une zone des tissus T à observer. A cette fin la fibre 14 est placée dans le canal
20 d'éclairage d'un endoscope conventionnel 16. La voie imagerie de l'endoscope, formée de fibres optiques 22 et adaptée pour observer la réponse de ladite zone à l'excitation précitée, est quant à elle dirigée vers un dispositif de détection 20. Ce dispositif 20 comprend de préférence un ensemble de filtres 27, 28 spécifiques des bandes 360-380nm et 440-460nm
25 (par exemple des filtres 27, 28 montés sur un équipement rotatif) placé en regard d'un photodétecteur 29, de préférence du type caméra CCD. La sortie de la caméra CCD est dirigée vers les moyens de traitement 30.

 Selon une autre variante, la caméra CCD 29 peut être placée au bout de l'extrémité distale de l'endoscope, c'est à dire à l'intérieur du corps
30 observé.

 La présente invention permet ainsi une aide précieuse au diagnostic en superposant des contours de la zone (ou des zones) tumorale(s) sur une image vidéo conventionnelle observée par le médecin.

La présente invention conduit à un dispositif portable et de mise en oeuvre compatible avec les utilisations en milieux hospitaliers.

En outre, l'utilisation du dispositif précédemment décrit peut être conduite par toute personne autorisée sans exiger de connaissance particulière dans le domaine médical.

Le dispositif d'imagerie endoscopique conforme à la présente invention trouve notamment application dans le domaine de l'urologie, mais aussi bien dans d'autres domaines tels que l'O.R.L., la gynécologie (précancer du col de l'utérus), en gastro-entérologie, etc ...

La présente invention permet une détection endoscopique précoce de lésions superficielles cancéreuses ou précancéreuses (dysplasies sévères, carcinomes in situ) qui sont des lésions planes souvent non détectables en endoscopie conventionnelle, et dont le pronostic est sévère. Ces lésions qu'il est essentiel de pouvoir déceler au plus tôt, peuvent être longtemps asymptomatiques et les signes cliniques qui les accompagnent n'ont souvent rien de spécifique.

La présente invention qui procède par analyse de l'autofluorescence des tissus permet d'éviter l'utilisation de fluorophore exogène souvent peu sélectif et dangereux pour le patient.

Le dispositif conforme à la présente invention utilise une lumière d'excitation non ionisante et non invasive. Il offre ainsi la possibilité d'un suivi de longue durée sans danger pour le patient. De plus, comparé aux appareils de diagnostic usuel (radiographie, RMN, échographie, analyse histologique) le dispositif conforme à la présente invention est relativement peu cher et peu encombrant.

Bien entendu la présente invention n'est pas limitée aux dispositions particulières qui viennent d'être décrites, mais s'étend à toute variante conforme à son esprit.

Le dispositif d'imagerie conforme à la présente invention peut être utilisé par des voies d'abord naturelles ou artificielles.

REVENDEICATIONS

1. Dispositif d'imagerie endoscopique pour la détection précoce de lésions superficielles cancéreuses ou précancéreuses, caractérisé par le fait qu'il comprend :
- des moyens (10) aptes à appliquer, par voie endoscopique, sur des tissus (T) à imager, un signal d'excitation de longueur d'onde comprise entre 300 et 320nm,
 - des moyens (20) aptes à détecter le signal d'autofluorescence généré par les tissus (T) suite à l'excitation,
 - des moyens (30) d'analyse aptes à isoler les réponses d'autofluorescence générées d'une part par le tryptophane autour de 370nm et d'autre part par la NADH autour de 450nm et traiter ces deux réponses pour définir une image des tissus analysés.
2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé par le fait que les moyens d'excitation (10) sont adaptés pour générer un signal d'excitation de longueur d'onde comprise entre 303 et 313nm.
3. Dispositif selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé par le fait que les moyens d'analyse sont sensibles aux réponses d'autofluorescence dans les plages de 360 à 380nm et 440 à 460nm.
4. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que les moyens d'analyse (30) sont adaptés pour déterminer le rapport entre la réponse d'autofluorescence de la NADH et la réponse d'autofluorescence du tryptophane.
5. Dispositif selon la revendication 4, caractérisé par le fait que les moyens d'analyse (30) sont adaptés pour comparer le rapport entre les réponses d'autofluorescence de la NADH et du tryptophane à une valeur seuil de l'ordre de 0,5.
6. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que les moyens d'excitation (10) comprennent une source (12) et un conduit optique souple (14).
7. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé par le fait que la source (12) est choisie dans le groupe comprenant un laser UV pulsé à excimère XeCl, ou une lampe au xénon à enveloppe de quartz associée éventuellement à un filtre passe bande.

8. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que les moyens de détection (20) comprennent un conduit optique souple (22) placé en regard d'un détecteur.

5 9. Dispositif selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisé par le fait que le conduit optique comprend des fibres de silice spécifiques UV (14, 22).

10. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que les moyens de détection (20) comprennent un spectromètre (24).

10 11. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que les moyens de détection (20) comprennent des filtres optiques passe bande placés en regard d'au moins un photodétecteur.

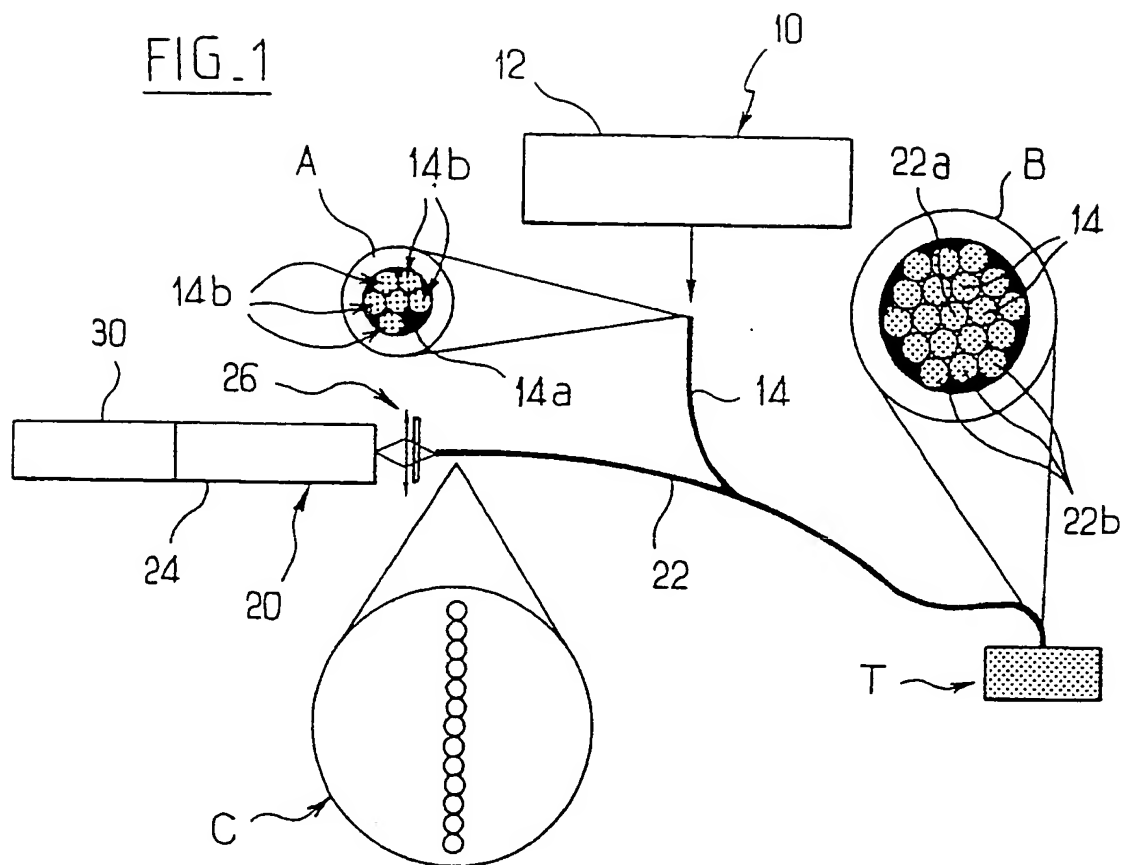
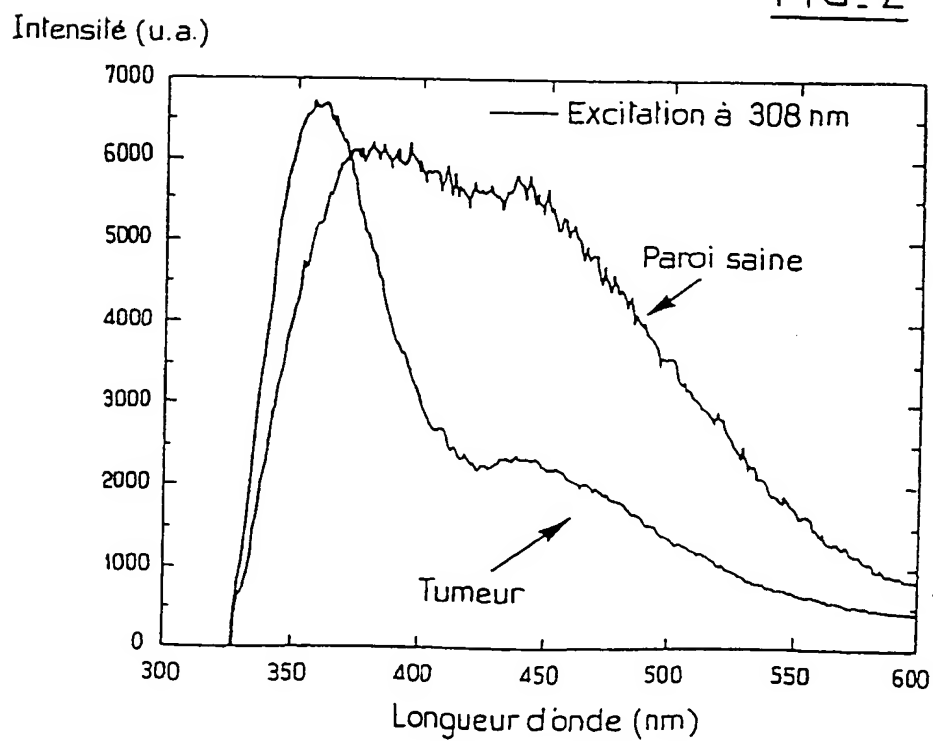
15 12. Dispositif selon la revendication 11 caractérisé par le fait que les moyens de détection (20) comprennent deux filtres optiques passe bande spécifiques des plages 360-380nm et 440-460nm.

13. Dispositif selon l'une des revendications 11 et 12, caractérisé par le fait que les moyens de détection (20) comprennent deux filtres optiques passe bande placés en regard de photodétecteurs respectifs.

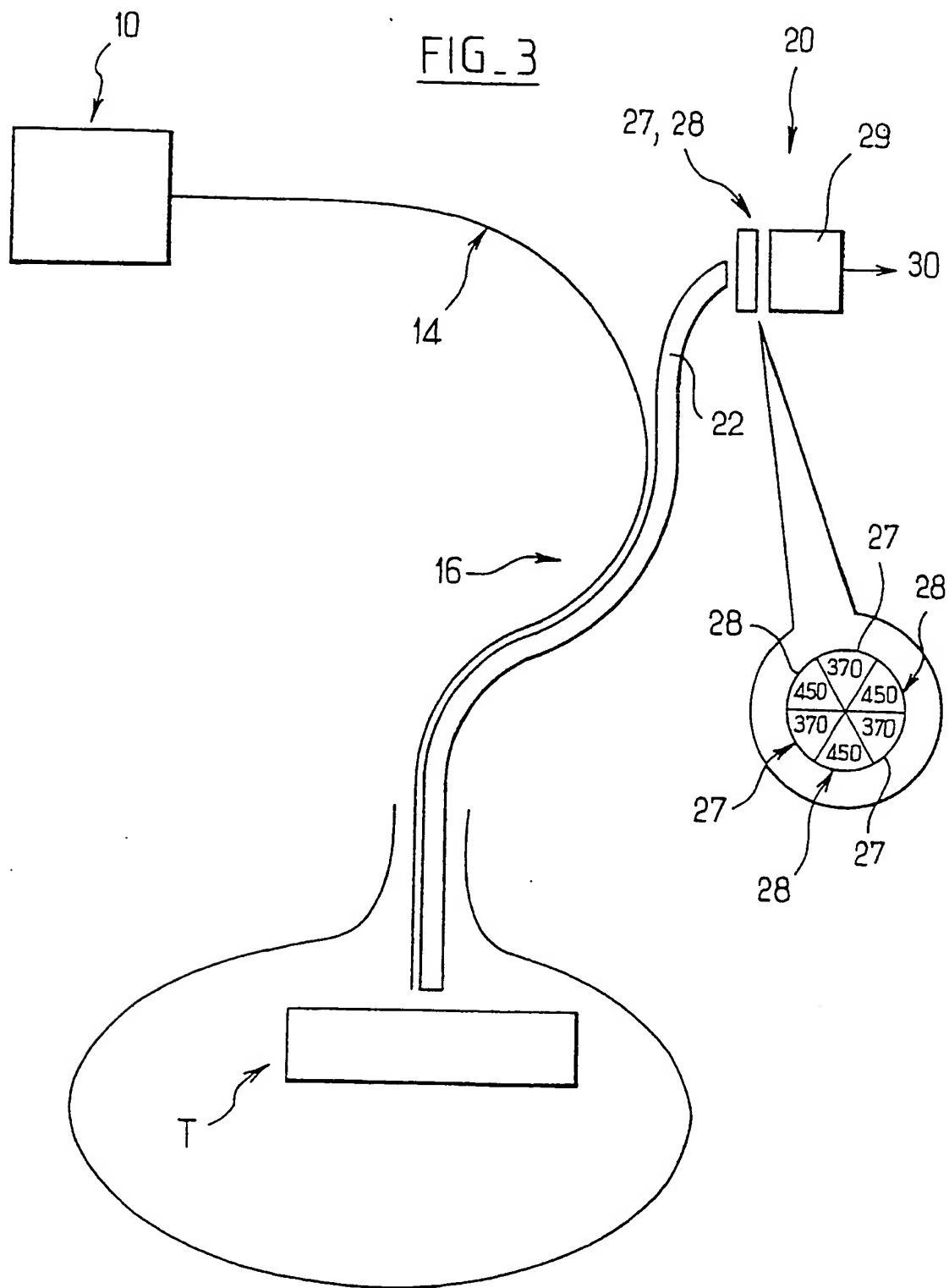
20 14. Dispositif selon l'une des revendications 11 et 12, caractérisé par le fait que les moyens de détection (20) comprennent deux filtres optiques passe bande mobiles alternativement en regard d'un photodétecteur.

25 15. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisé par le fait que les moyens de détection comprennent au moins une caméra CCD (29) pour une imagerie de zone.

1 / 2

FIG. 1FIG. 2

2 / 2

FIG_3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/01288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 413 108 A (R.R. ALFANO) 9 May 1995 see column 2, line 10 - line 45 see column 4, line 8 - column 5, line 31 ---	1-5,8-15
Y	WO 90 12536 A (MIT) 1 November 1990 see page 4, line 31 - page 5, line 14 see page 11, line 3 - page 12, line 17 see page 15, line 10 - page 17, line 9 see page 23, line 3 - line 16 see page 40, line 8 - page 42, line 26 ---	1-11
Y	WO 90 06718 A (MIT) 28 June 1990 see page 3, line 24 - page 4, line 35 see page 10, line 1 - page 13, line 18 see page 16, line 14 - page 20, line 26; claims 1,4-7 --- -/--	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 December 1996

Date of mailing of the international search report

13.12.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Rieb, K.D.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Patent Application No
PCT/FR 96/01288

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 131 398 A (R.R. ALFANO ET AL.) 21 July 1992 see column 2, line 60 - column 3, line 40 see column 5, line 55 - line 58 see column 7, line 13 - line 51 ---	1-8, 10-13
A	WO 90 10219 A (S. ANDERSSON-ENGELS ET AL.) 7 September 1990 see page 2, line 22 - page 3, line 5 see page 5, line 30 - page 6, line 11 see page 9, line 27 - page 10, line 24 ---	1,11-15
A	US 5 201 318 A (R. LAVA ET AL.) 13 April 1993 cited in the application see column 3, line 48 - column 4, line 62 see column 8, line 10 - line 68 ---	1-3,6-8, 10
A	DE 40 04 736 A (LASER-LAB. GÖTTINGEN) 29 August 1991 see column 2, line 33 - column 3, line 43 -----	1,2,6,7, 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inventor's International Application No
PCT/FR 96/01288

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5413108	09-05-95	NONE	
WO-A-9012536	01-11-90	EP-A- 0466828 US-A- 5421337	22-01-92 06-06-95
WO-A-9006718	28-06-90	AT-T- 133545 DE-D- 68925586 DE-T- 68925586 EP-A- 0449883 US-A- 5562100 US-A- 5419323	15-02-96 14-03-96 24-10-96 09-10-91 08-10-96 30-05-95
US-A-5131398	21-07-92	NONE	
WO-A-9010219	07-09-90	AU-B- 638978 AU-A- 5193790 CA-A- 2027561 DE-D- 69015916 DE-T- 69015916 EP-A- 0411104 ES-T- 2067021 JP-T- 3504280 US-A- 5115137	15-07-93 26-09-90 23-08-90 23-02-95 10-08-95 06-02-91 16-03-95 19-09-91 19-05-92
US-A-5201318	13-04-93	US-A- 5345941	13-09-94
DE-A-4004736	29-08-91	US-A- 5107516	21-04-92

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 D: de Internationale No
 PCT/FR 96/01288

 A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 6 A61B5/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 413 108 A (R.R. ALFANO) 9 Mai 1995 voir colonne 2, ligne 10 - ligne 45 voir colonne 4, ligne 8 - colonne 5, ligne 31	1-5,8-15
Y	--- WO 90 12536 A (MIT) 1 Novembre 1990 voir page 4, ligne 31 - page 5, ligne 14 voir page 11, ligne 3 - page 12, ligne 17 voir page 15, ligne 10 - page 17, ligne 9 voir page 23, ligne 3 - ligne 16 voir page 40, ligne 8 - page 42, ligne 26	1-11
Y	--- WO 90 06718 A (MIT) 28 Juin 1990 voir page 3, ligne 24 - page 4, ligne 35 voir page 10, ligne 1 - page 13, ligne 18 voir page 16, ligne 14 - page 20, ligne 26; revendications 1,4-7 ---	1-11
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 Décembre 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13.12.96

 Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rieb, K.D.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No
PCT/FR 96/01288

C(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 131 398 A (R.R. ALFANO ET AL.) 21 Juillet 1992 voir colonne 2, ligne 60 - colonne 3, ligne 40 voir colonne 5, ligne 55 - ligne 58 voir colonne 7, ligne 13 - ligne 51 ---	1-8, 10-13
A	WO 90 10219 A (S. ANDERSSON-ENGELS ET AL.) 7 Septembre 1990 voir page 2, ligne 22 - page 3, ligne 5 voir page 5, ligne 30 - page 6, ligne 11 voir page 9, ligne 27 - page 10, ligne 24 ---	1,11-15
A	US 5 201 318 A (R. LAVA ET AL.) 13 Avril 1993 cité dans la demande voir colonne 3, ligne 48 - colonne 4, ligne 62 voir colonne 8, ligne 10 - ligne 68 ---	1-3,6-8, 10
A	DE 40 04 736 A (LASER-LAB. GÖTTINGEN) 29 Août 1991 voir colonne 2, ligne 33 - colonne 3, ligne 43 -----	1,2,6,7, 10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De de Internationale No

PCT/FR 96/01288

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-5413108	09-05-95	AUCUN	
WO-A-9012536	01-11-90	EP-A- 0466828 US-A- 5421337	22-01-92 06-06-95
WO-A-9006718	28-06-90	AT-T- 133545 DE-D- 68925586 DE-T- 68925586 EP-A- 0449883 US-A- 5562100 US-A- 5419323	15-02-96 14-03-96 24-10-96 09-10-91 08-10-96 30-05-95
US-A-5131398	21-07-92	AUCUN	
WO-A-9010219	07-09-90	AU-B- 638978 AU-A- 5193790 CA-A- 2027561 DE-D- 69015916 DE-T- 69015916 EP-A- 0411104 ES-T- 2067021 JP-T- 3504280 US-A- 5115137	15-07-93 26-09-90 23-08-90 23-02-95 10-08-95 06-02-91 16-03-95 19-09-91 19-05-92
US-A-5201318	13-04-93	US-A- 5345941	13-09-94
DE-A-4004736	29-08-91	US-A- 5107516	21-04-92

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.